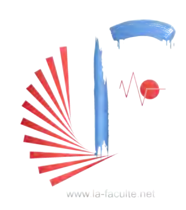
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













CHAPITRE X Partie B

Le cycle cellulaire et sa régulation

Dr A. DEKAR



Le cycle cellulaire

Objectifs pédagogiques

- **Définir la notion de cycle cellulaire**
- **Citer les phases du cycle cellulaire et indiquer leurs caractéristiques**
-
- **Indiquer les trois points de contrôle du cycle cellulaire.**
- **Nommer les familles de protéines impliquées dans ce contrôle**
- **Expliquer le mécanisme de contrôle de chaque point.**

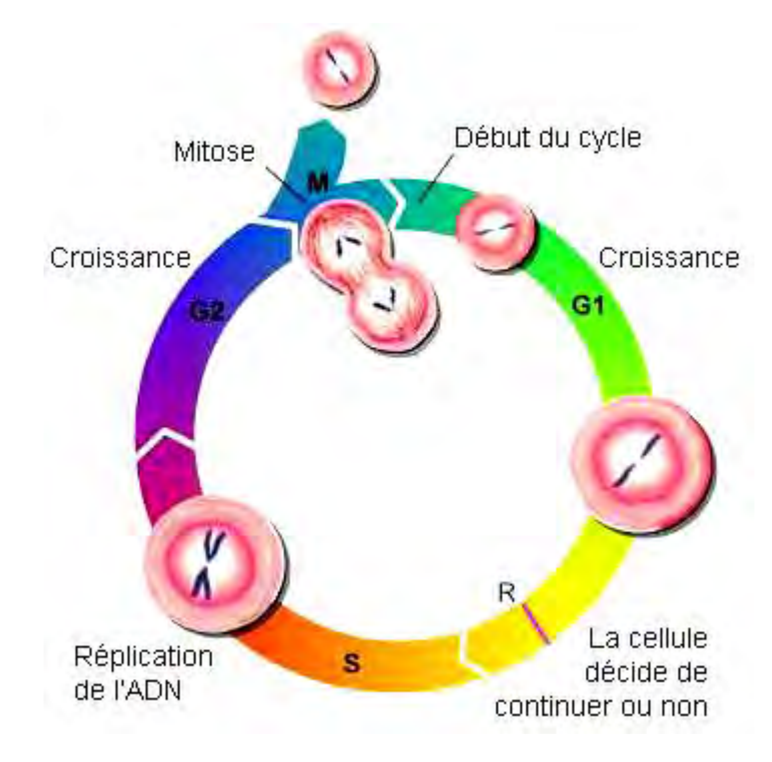
Introduction

« Le rêve de toute cellule : devenir deux cellules » ***François Jacob***

La division cellulaire est un phénomène commun à tous les organismes vivants.

Il permet:

- **le maintient de l'intégrité de l'organisme (les êtres multicellulaires)**
- **remplacement des cellules mortes,**
- **survie de l'espèce**

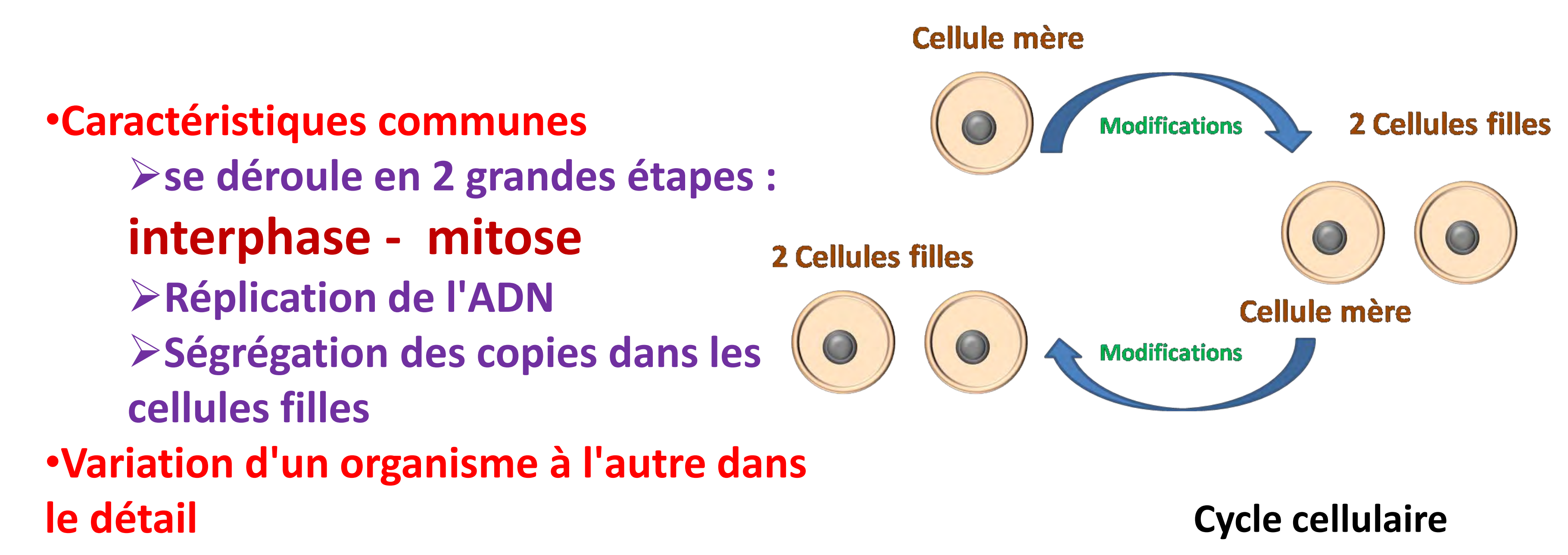


Définition et caractéristiques du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire : ensemble de modifications subit par une cellule depuis sa sortie d'une division jusqu'à sa division de nouveau.

Ces modifications sont la séquence d'événements assurant la duplication de son contenu puis sa division en deux.

- **Caractéristiques communes**
  - **se déroule en 2 grandes étapes :**
    interphase - mitose
  - **Réplication de l'ADN**
  - **Ségrégation des copies dans les cellules filles**
- **Variation d'un organisme à l'autre dans le détail**

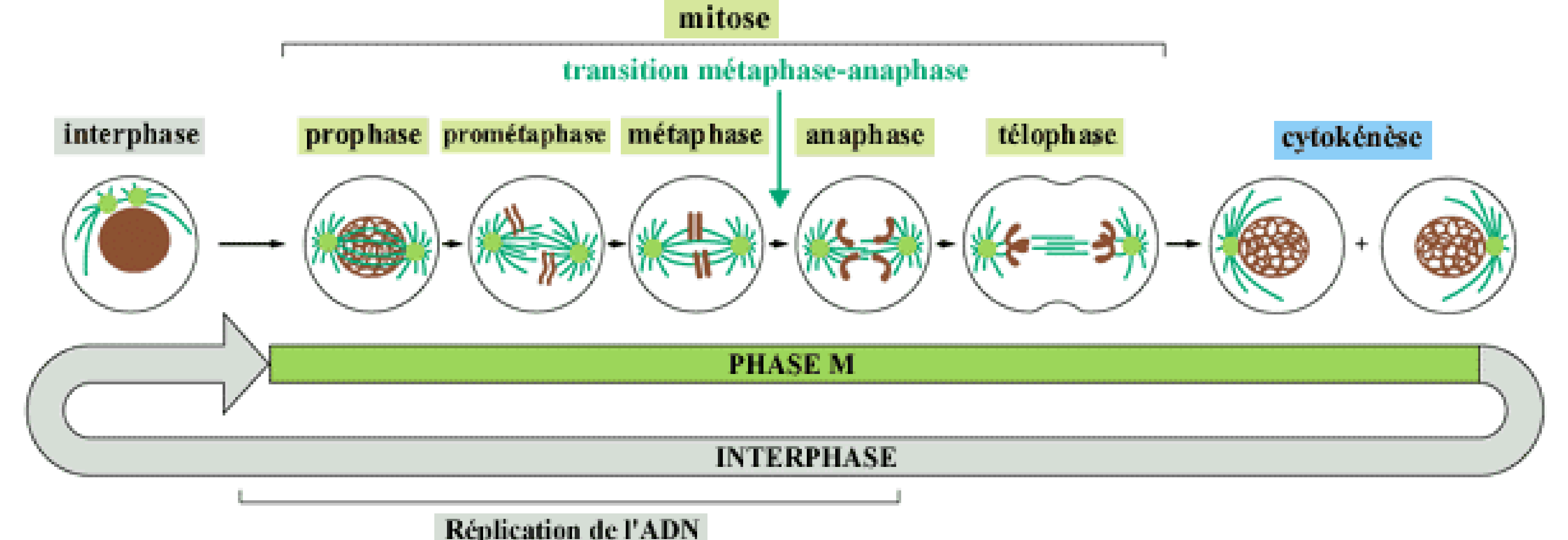


Cycle cellulaire

Déroulement d'un cycle cellulaire (voir schéma.5 P. 32)

- **L'interphase** est le moment où la cellule vit et effectue tout ce pourquoi elle est programmée. c'est pourquoi elle a la plus longue durée.
- Elle se prépare aussi à se diviser d'où sa subdivision en sous phases :
  G1 - S - G2

- **La mitose**: dure environ 1h, elle implique la condensation de l'ADN, l'individualisation des chromosomes et leur partage entre les cellules filles

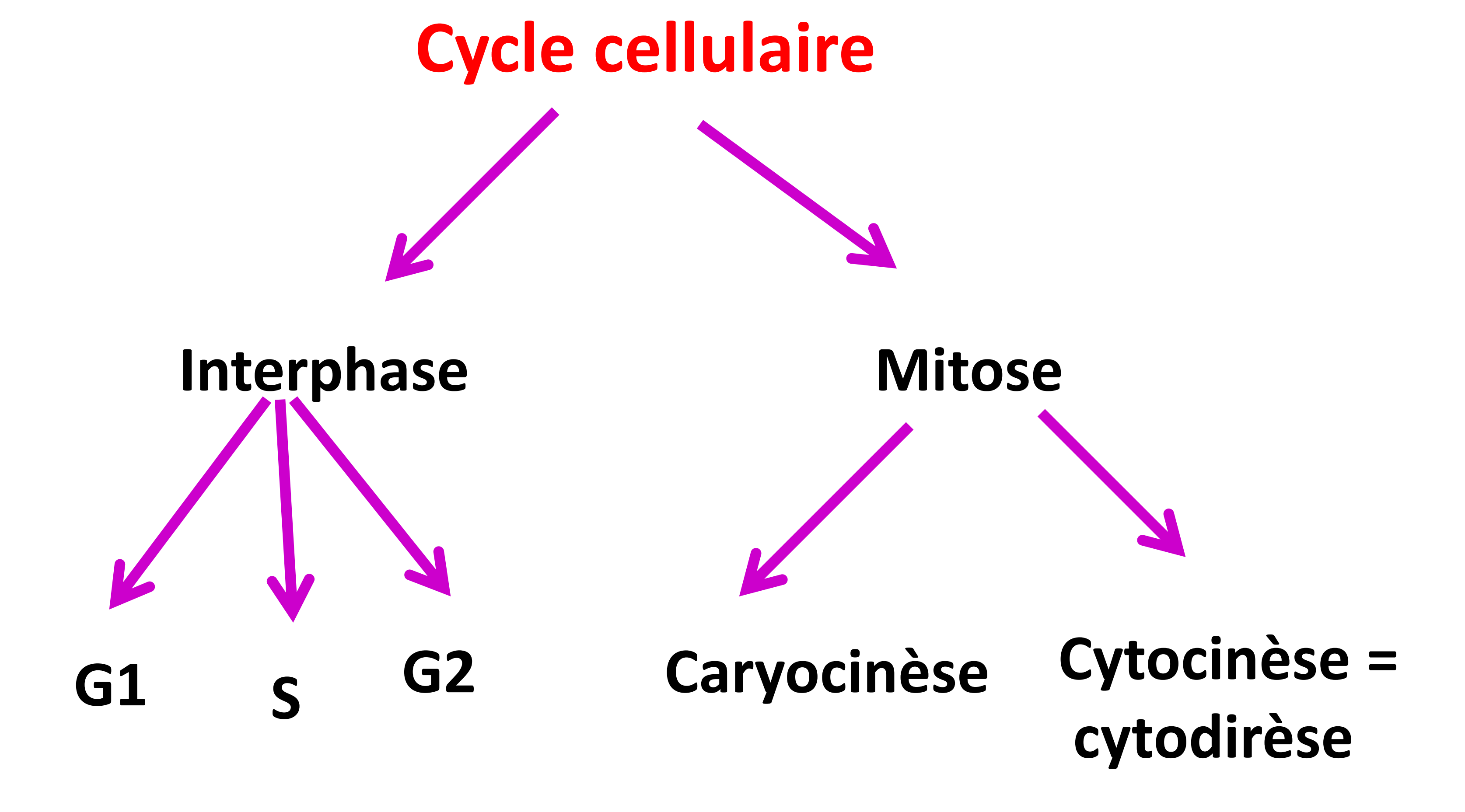


•Variations du cycle cellulaire

Certaines cellules différenciées perdent la capacité de se diviser: Cycle bloqué en G0 cas des myocytes / neurones

La durée du cycle est variable selon les types cellulaires

- **Cycle court : entérocyte , épidermocyte (heures / jours)**
- **Cycle long: hépatocytes (mois)**


Cycle cellulaire
Interphase
Mitose
G1
S
G2
Caryocinèse
Cytocinèse =
cytodirèse

Organisation des phases du cycle

S : Phase de synthèse

- 6-8h (presque constante)
- réplication totale de l'ADN
- Synthèse des protéines histones

G2 (Gap 2):
Phase prémitotique

- 4 -5h (courte)
- Synthèse de protéines De la mitose: tubulines, protéines non histones

G1(Gap1):
Phase Post mitotique

- 5-10h (mais très variable)
- Transcription active des ARN
- Synthèse protéique
- Accroissement de la taille

M (Mitose)
Phase mitotique

- environ 1h
- la condensation de l'ADN,
- individualisation des chromosomes
- partage des Chr. entre les cellules filles

Régulation du cycle cellulaire

Questions !!!!

Existe-t-il un système de commande du cycle cellulaire?

Qu'est ce qui permet l'avancée du cycle?

Qu'est ce qui coordonne les événements qui caractérisent chaque phase?

Régulation du cycle cellulaire

Plus de 30 années de recherches consacrées à l'analyse des mécanismes de déroulement du cycle cellulaire chez différentes espèces et sur des cultures cellulaires



NOBEL 2001

médecine/sciences 2001 ; 17 : 1226-9



PRIX NOBEL DE MÉDECINE 2001

Leland H. Hartwell, R. Thimothy Hunt, Paul M. Nurse

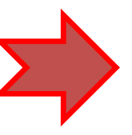
Le cycle cellulaire couronné

Marcel Dorée

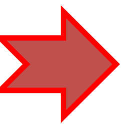
Les 3 lauréats du prix Nobel de Physiologie & Médecine en 2001 ont fait une découverte fondamentale concernant le contrôle du cycle cellulaire : ils ont identifié les molécules clés qui régulent le cycle cellulaire chez tous les organismes eucaryotes, incluant les plantes, les levures, les animaux et les humains

Principaux processus gérés par le système de contrôle

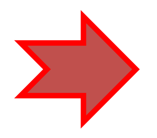
Le système de contrôle du cycle peut être assimilé à:



une horloge (minuterie) qui active chaque événement à un moment spécifique



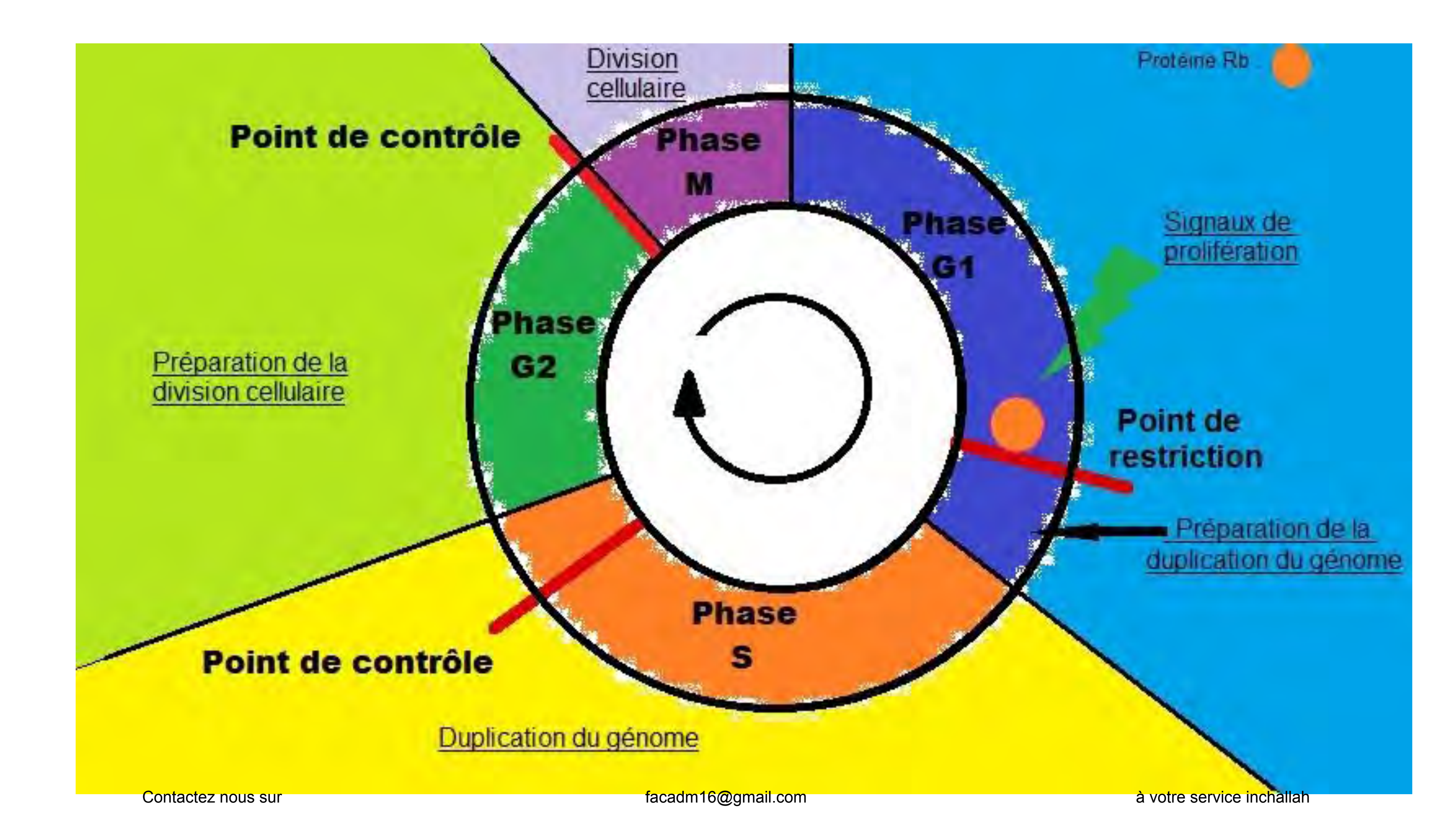
Des signaux externes qui participent au déclenchement et à la progression du cycle



Des mécanismes internes d'initiation des événements dans l'ordre correcte

Le système de contrôle interne du cycle cellulaire agit comme une minuterie qui tourne dans un sens déterminé et déclenche la succession des événements lorsqu'il atteint des points spécifiques

La cellule est en G0 jusqu'au moment où des facteurs externes (facteurs de croissance / hormones) déclenchent l'entrée en cycle. L'interphase exprimera alors les phases G1,S G2. Le cycle démarre lorsque le Point de restriction est franchi



Le cycle cellulaire est sous le contrôle des gènes de la prolifération . L'entrée dans le cycle passe par l'activation de ces gènes

Facteurs de croissance/ Hormones (insuline, hormones thyroïdienne)

Récepteur membranaire Spécifique

Cascade de signalisation intracellulaire

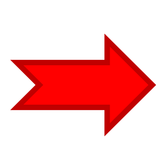
Activation d'un facteur de transcription de gènes de la prolifération

Insertion à l'ADN

Transcription

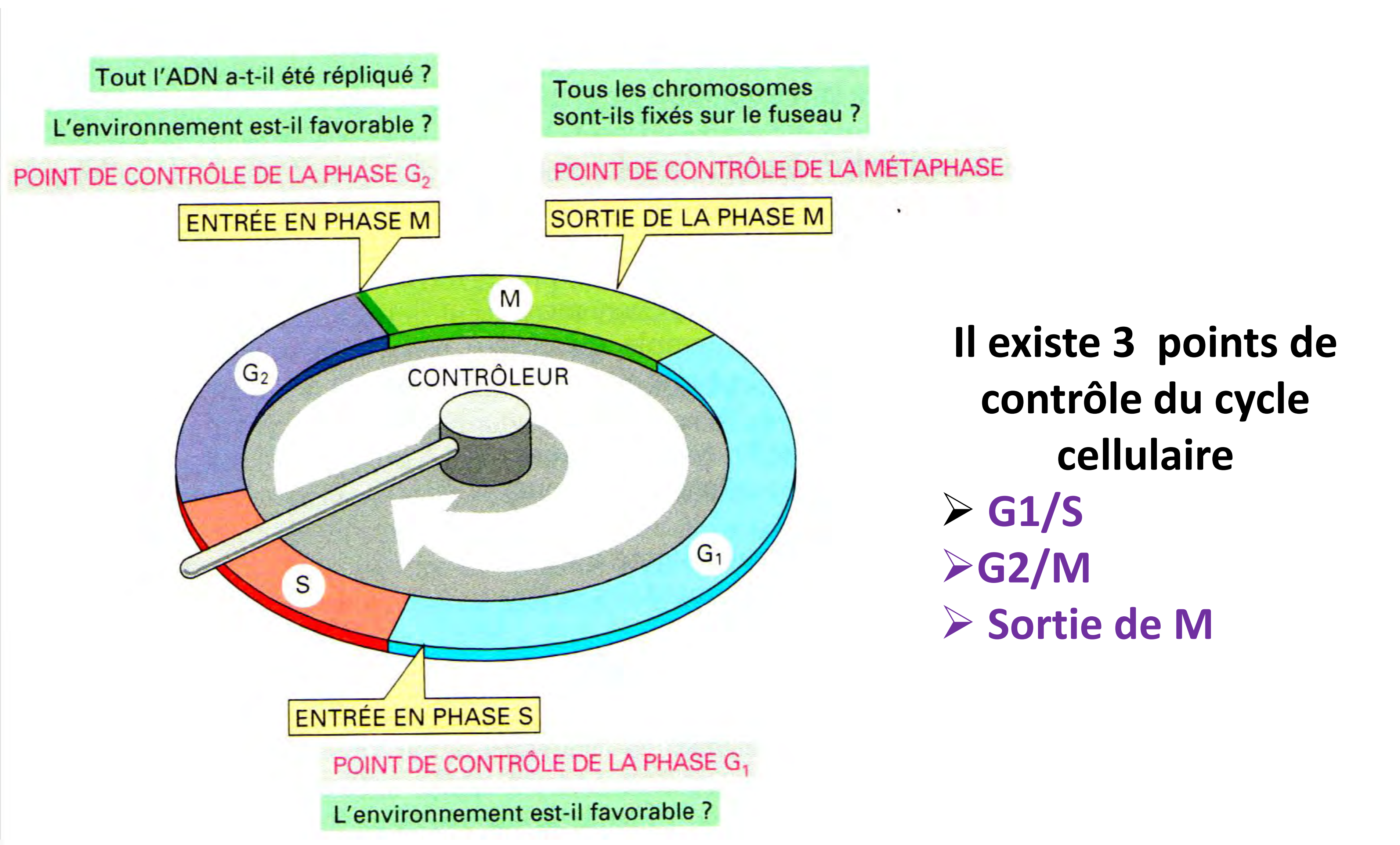
traduction

Synthèse des protéines du Cycle: cyclines D



La cellule passe le point R= Déclenchement du cycle cellulaire: G1-S-G2-M

L’ évolution des sous phases de l’interphase est également contrôlée Par des facteurs endogènes (les protéines du cycle cellulaire)



Il existe 3 points de contrôle du cycle cellulaire

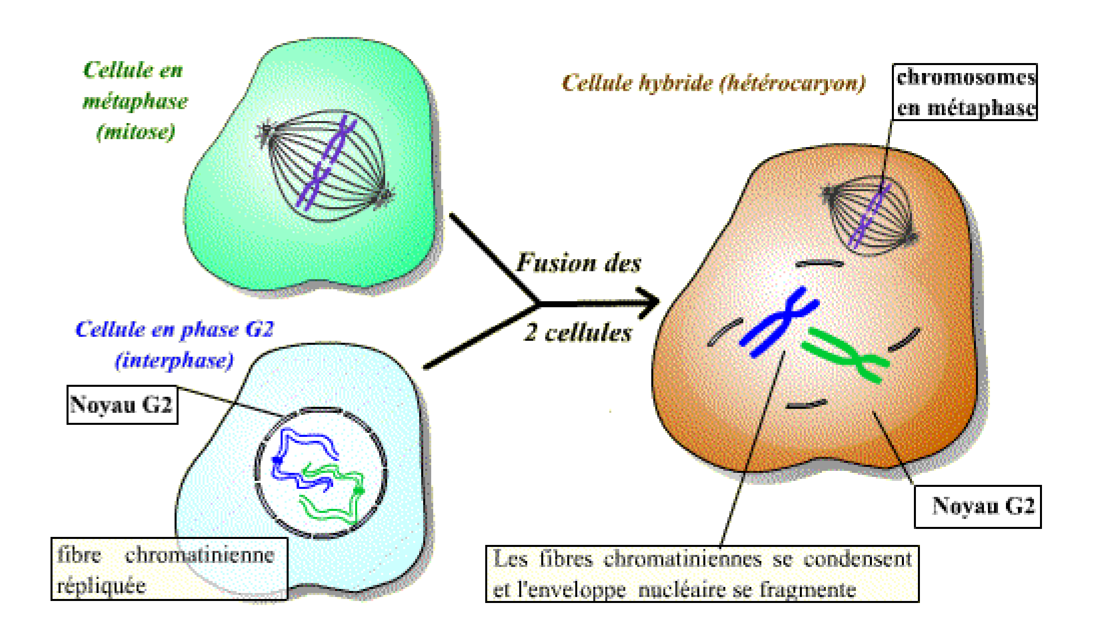
- **G1/S**
- **G2/M**
- **Sortie de M**

Trois Points de contrôle

- **Le point de contrôle de G1/ S:** s'assure que la cellule a la taille suffisante pour débuter la phase S, qu'il y a suffisamment de nutriments pour continuer le cycle.
- **Le point de contrôle de S/G2** : s'assure que l'ADN est complètement répliqué, que des erreurs ont été réparées, et que la taille de la cellule peut être divisée en deux .
- **Le point de contrôle de la mitose (M)** : s'assure que les chromosomes sont alignés sur le fuseau, prêts pour la division égale entre les deux cellules, cad entrée en Anaphase .

Comprendre comment le cycle cellulaire est régulé nécessite donc de comprendre le mode de fonctionnement des facteurs internes .

En 1971, des expériences de fusion de cellules en mitose et de cellules à des stades différents de l'interphase ont montré que l'entrée en mitose est induite par des facteurs cytoplasmiques diffusibles: le Mitosis Promoting Factor (MPF)

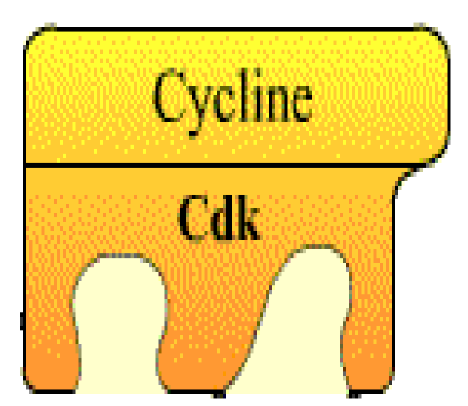


La fusion de toute cellule en interphase (en phase G1 ou S) et d'une cellule en phase M induit la condensation des chromosomes et la disparition de l'enveloppe nucléaire.

le MPF est un complexe formé de deux protéines :

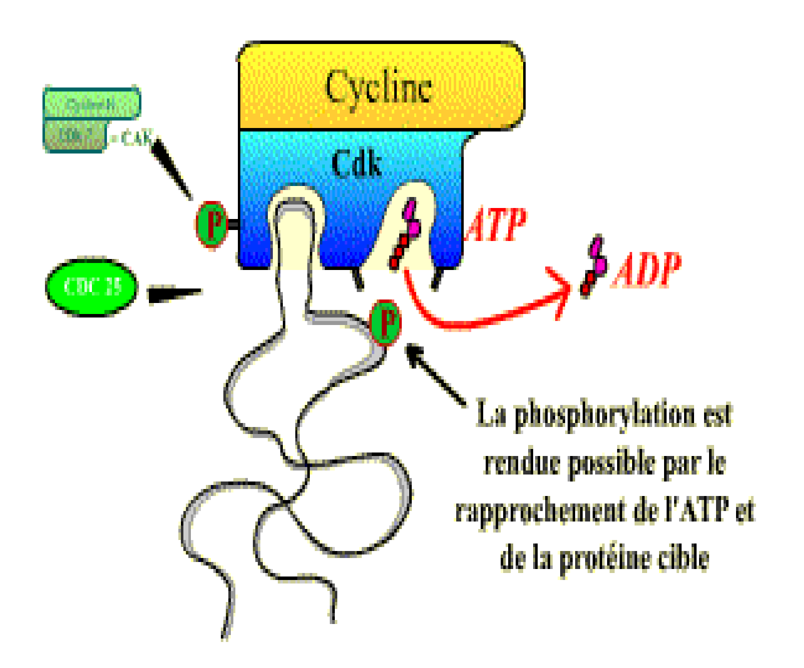
- **une sous-unité catalytique:**
  une enzyme phosphorylant des protéines cibles activée en présence d'une cycline, d'où son nom: protéine kinase-cycline dépendante (Cdk).

- **une sous-unité régulatrice:**
  appartenant à la famille des cyclines.



Cyclines et Cdk s'associent en un hétérodimère

Les Cdk sont des serine /thréonine Kinases (au niveau de séquences consensus)



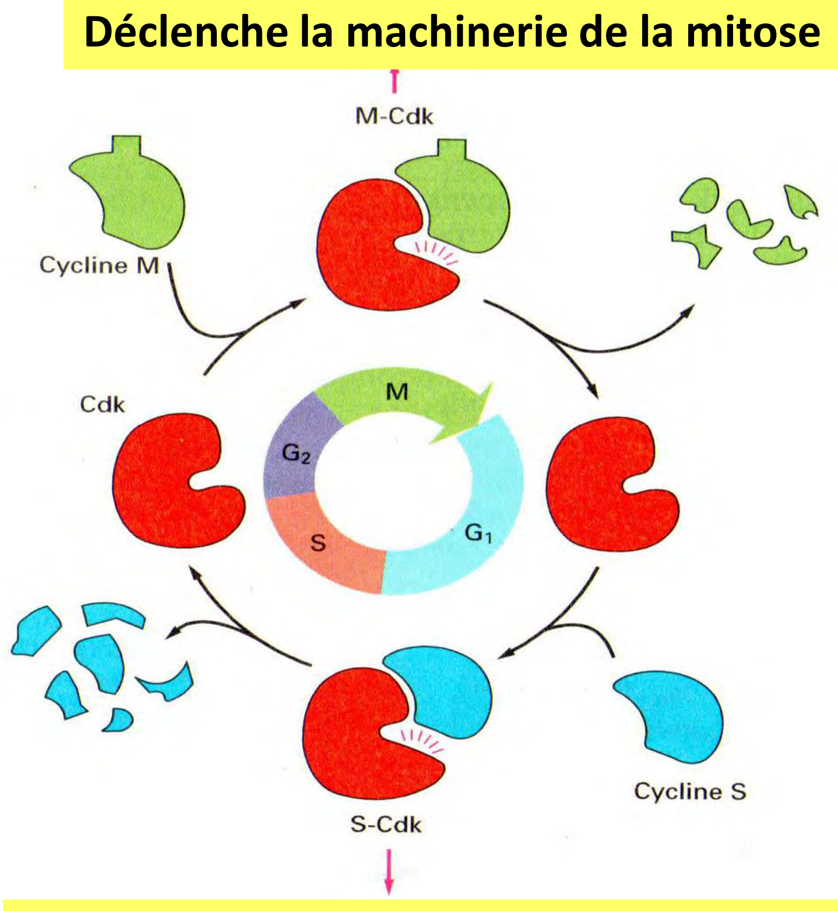
La phosphorylation des protéines cibles induit une:

- Activation ou une inhibition des protéines
- modifications des interactions protéiques.
- modification de leurs localisations

Les protéines cibles des Cdk sont directement ou indirectement impliqués dans la transcription des gènes du cycle cellulaire

Durant le cycle, les cyclines passent de cc° min à Cc° max puis subissent une protéolyse

Déclenche la machinerie de la mitose



Déclenche la machinerie de réplication de l'ADN

Caractéristiques moléculaires des Cyclines

- doivent leur nom au fait qu'elles subissent un cycle de synthèse et de dégradation à chaque cycle cellulaire.

- se lient aux molécules Cdk pour contrôler leur pouvoir de phosphorylation.

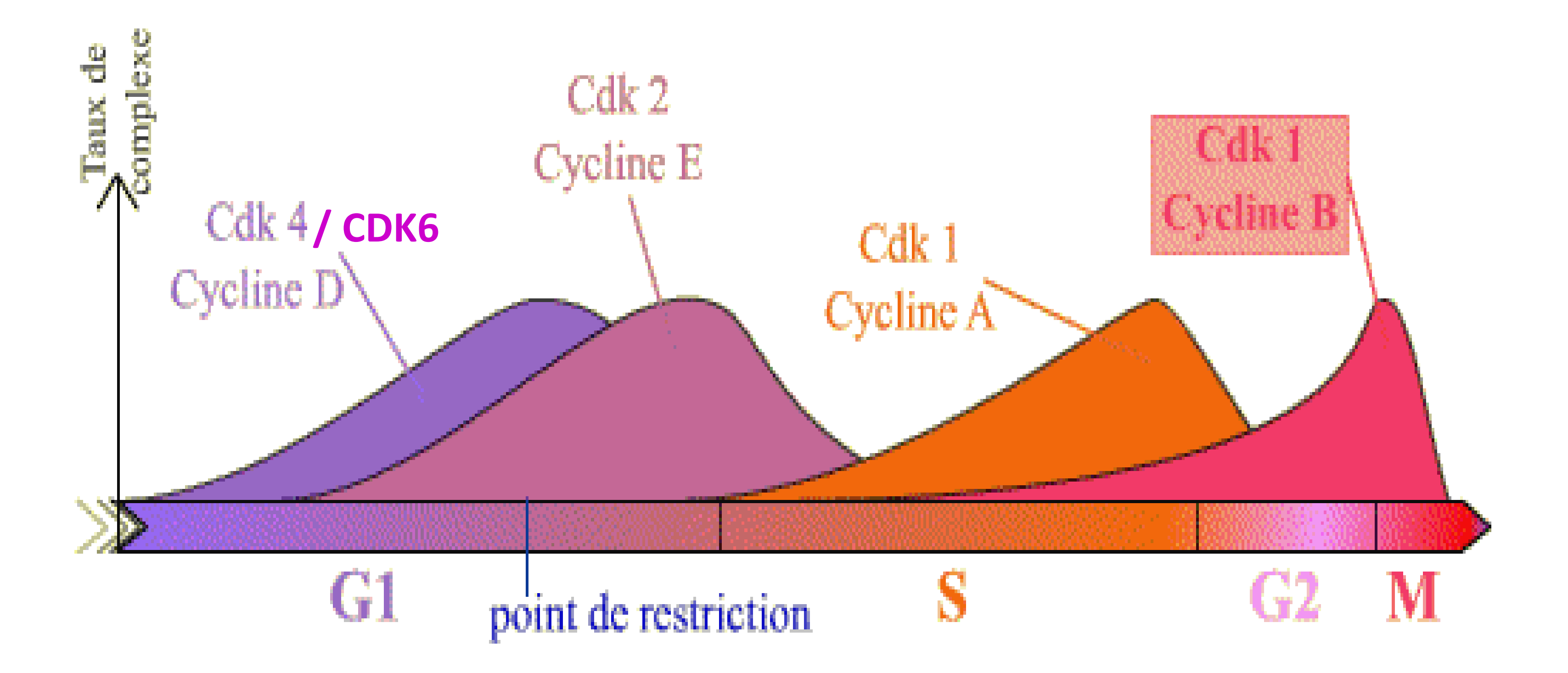
- Il existe 4 classes de cyclines définies par les étapes du cycle où elles Interviennent:
  - Cycline D, franchir le point de restriction (passer de G0 à G1)
  - Cycline E, Transition G1/S
  - Cycline A, engagement de S/G2
  - Cycline B, favorisent les événement de la mitose

- propriété étonnante des cyclines : elles favorisent l'expression des cyclines de la phase suivante et répriment l'expression des cyclines de la phase précédente, tout en favorisant leur dégradation

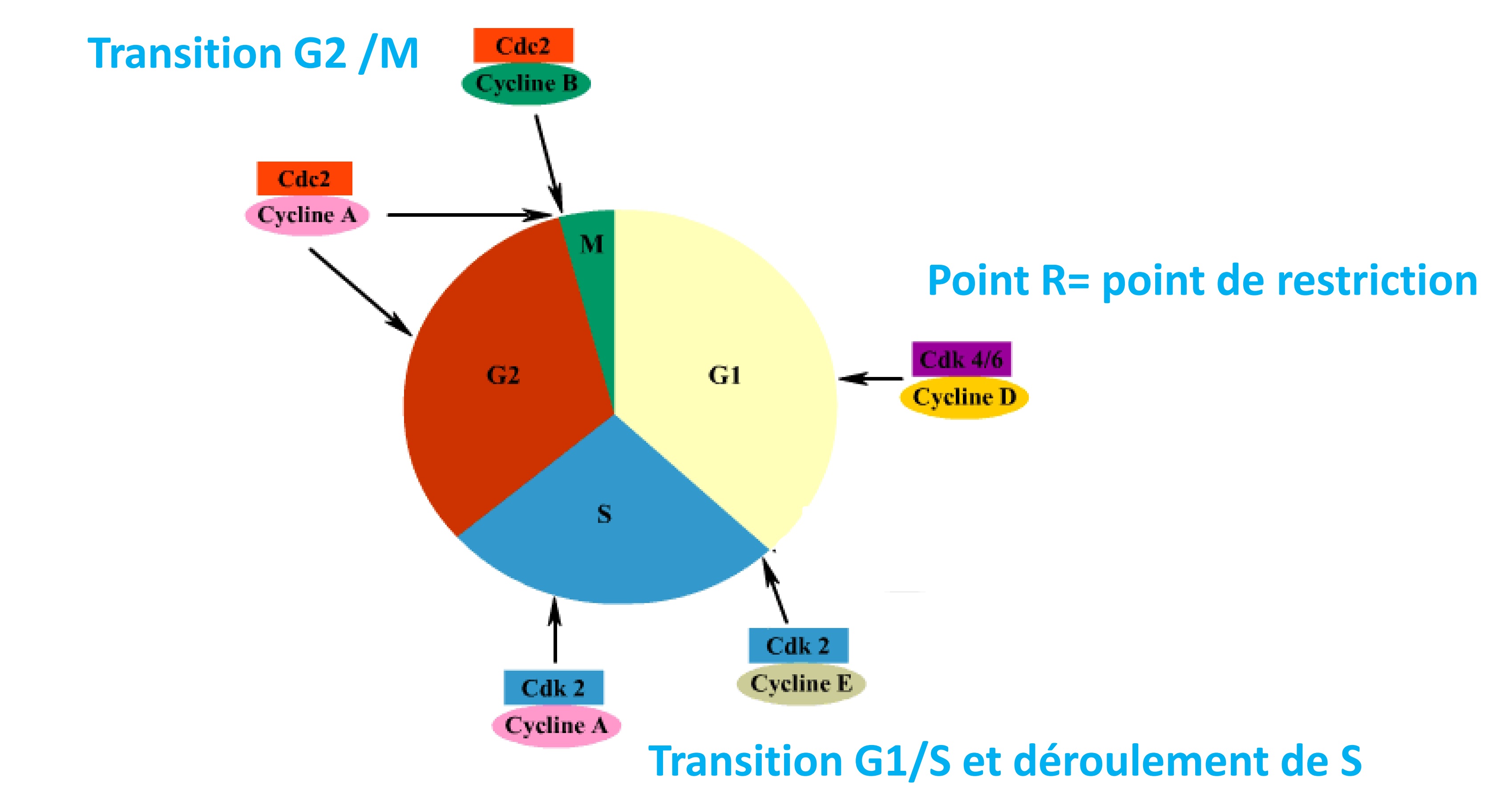
Un couples Cyclines – Cdk spécifique permet la transition d'une phase du cycle à la suivante

Complexe actif en fonction de la phase du cycle	Cycline	Cdk
G1-Cdk	D D	Cdk4, Cdk6
G1/S -Cdk	E	Cdk2
S- Cdk	A	Cdk2
M-Cdk	B	Cdk1 (Cdc2)

Des interactions Cyclines et kinases cyclines dépendantes (Cdk) sont spécifiques à chaque phase du cycle cellulaire (voir sch.6 P.32)

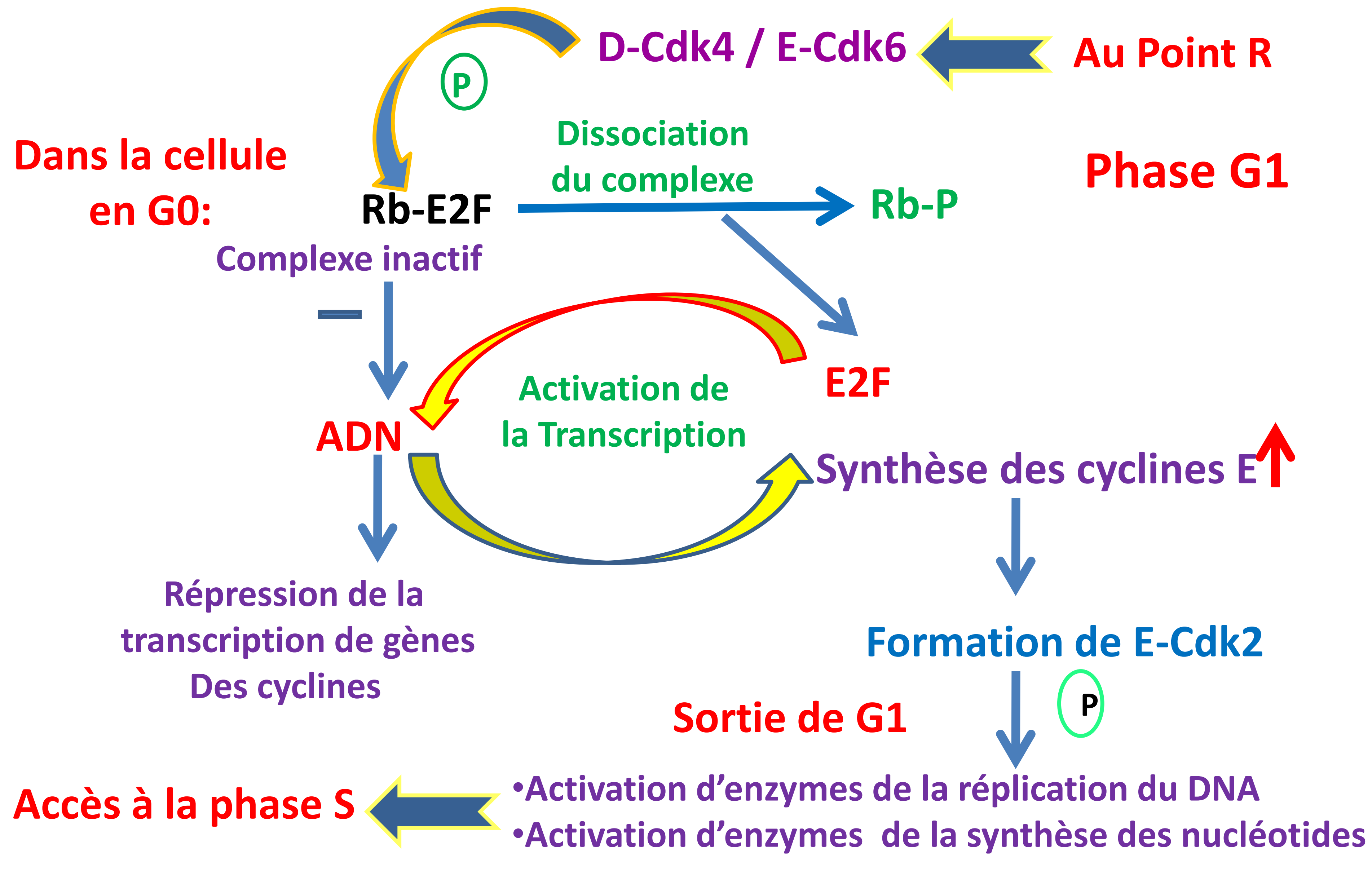


Représentation des interactions des couples cyclines-Cdk au cours du cycle cellulaire

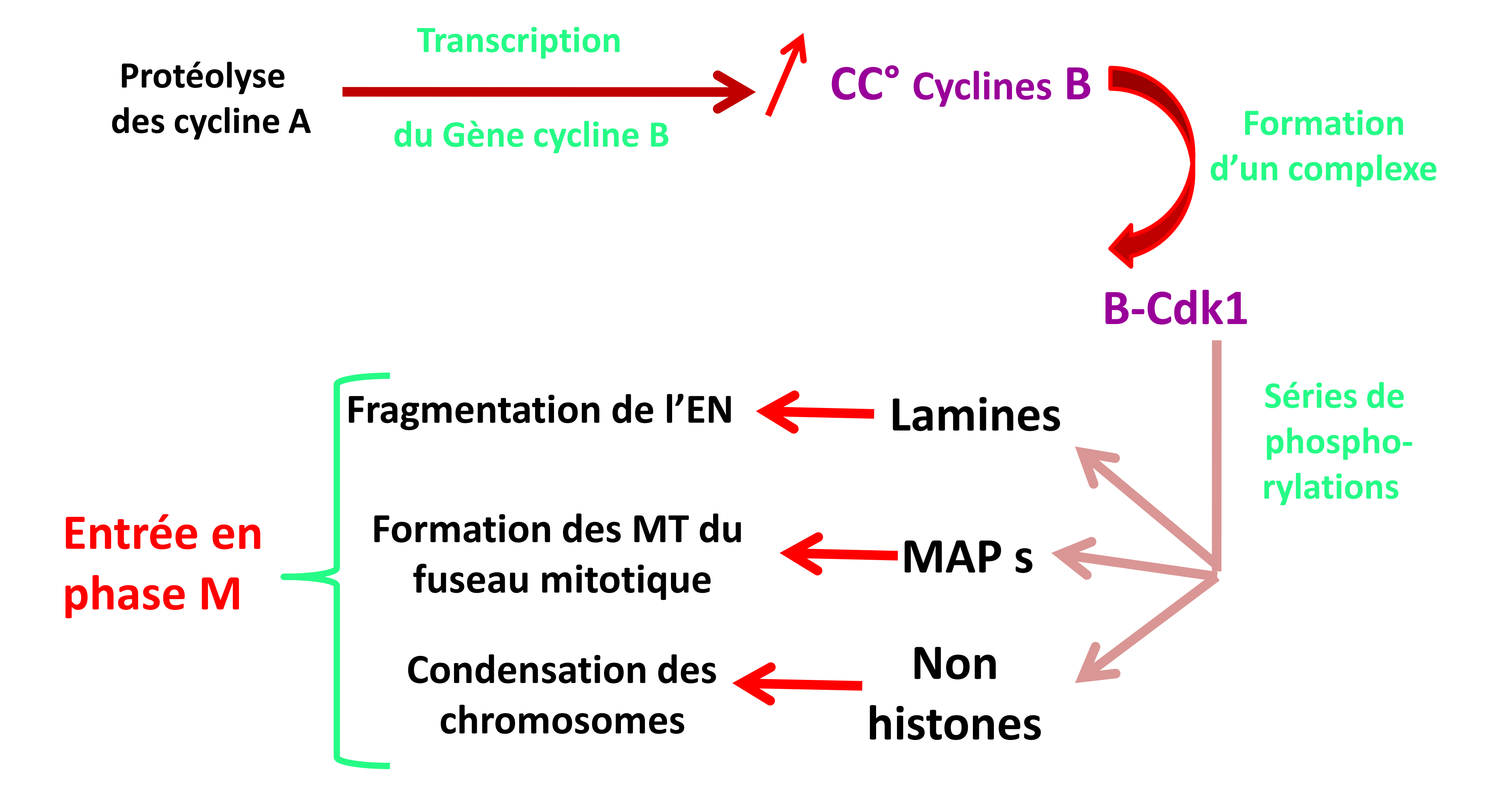


Cascade des événements induits par les complexes Cyclines –Cdk aux points de contrôle

La cellule qui franchie le point R induit la formation des couples: Cycline-Cdk par une cascade de transcriptions progressives



Contrôle du point G2 /M



L'entrée en phase M est sous le contrôle du complexe Cycline B / Cdk1 qui agit sur diverses protéines cibles

- **Phosphorylation des protéines impliquées dans la condensation des chromosomes (non histones).**

- **Phosphorylation des lamines, qui permettent la désorganisation de l'enveloppe nucléaire.**

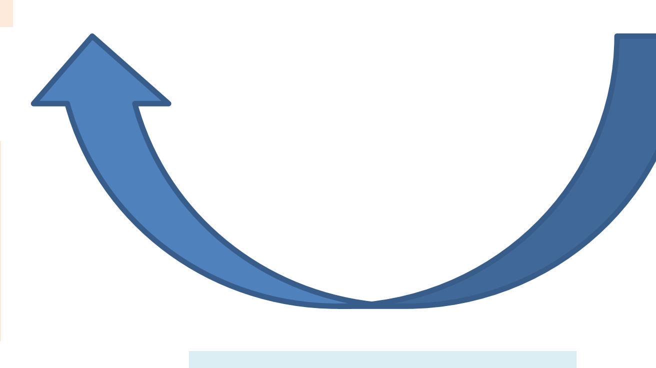
- **Phosphorylation des protéines associées aux microtubules (MAPs), qui permettent l'assemblage du fuseau mitotique.**

La biogenèse de la chromatine est régulée par le cycle cellulaire

Prophase ……. Métaphase

Compaction de la chromatine
B-Cdk1 +

Formation des chromosomes

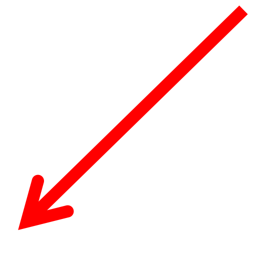


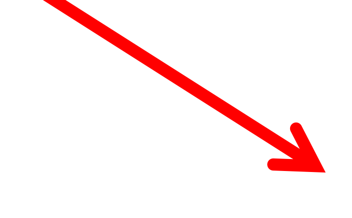
Reconstitution de la chromatine

Décondensation des chromosomes
Protéolyse des cyclines B

Télophase

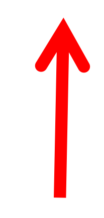
Le rétrocontrôle du cycle par les CKI

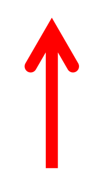




Inhibiteurs des complexes cycline-Cdk par activation des gènes de l'apoptose

Formation de complexes inactifs :
Ex: Complexe P16-Cdk 2
Pour arrêter la progression



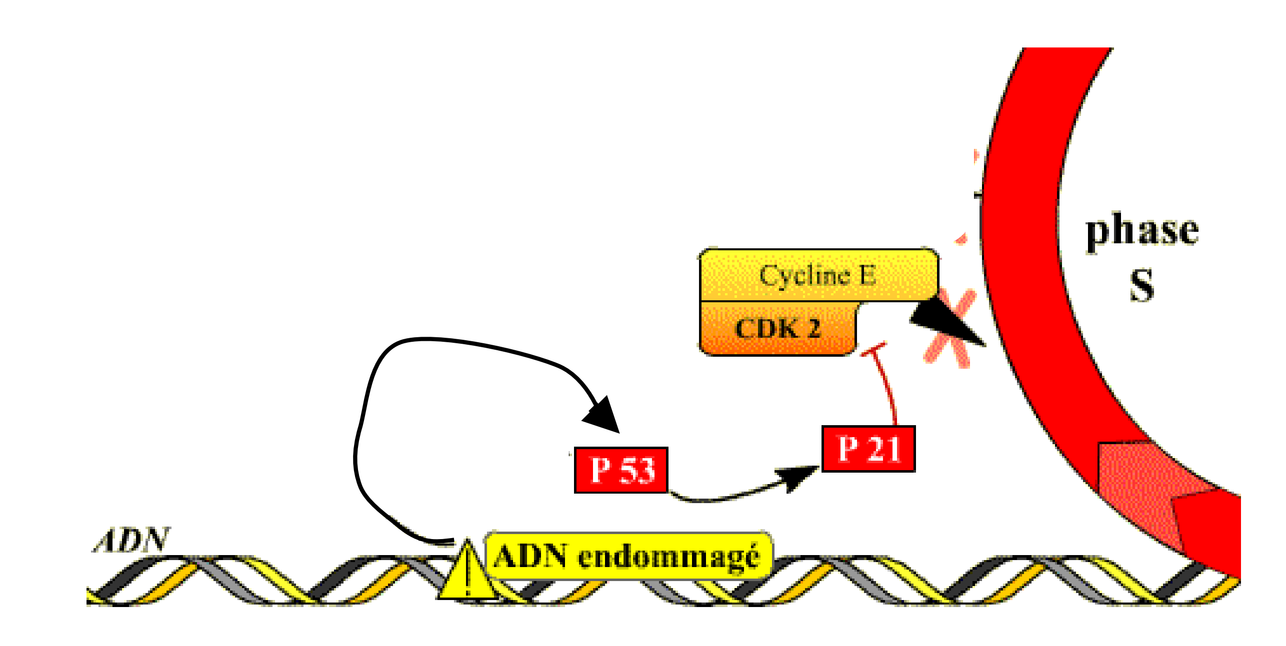


Cas de l'ADN endommagé

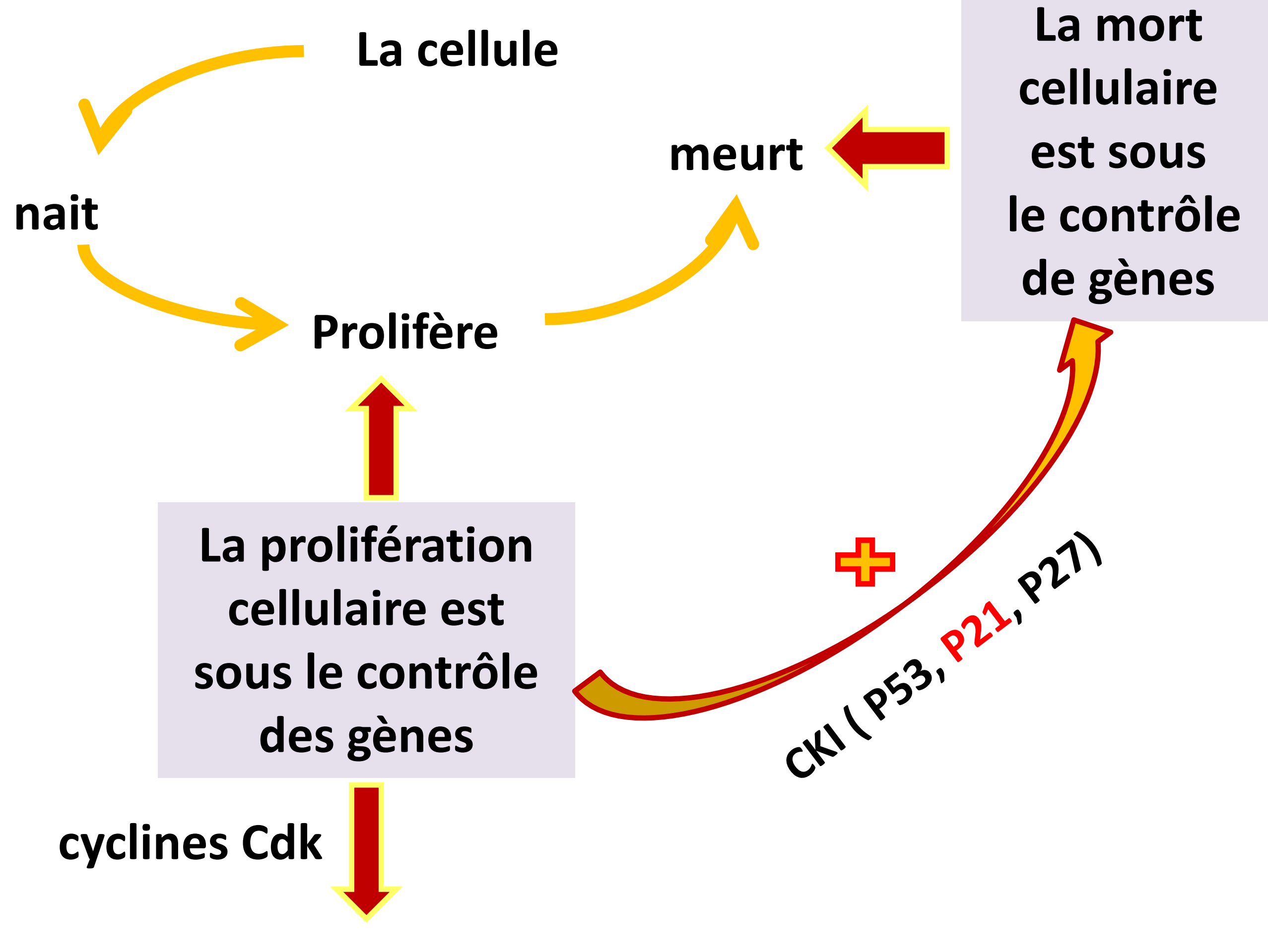
Cas d'événements inachevées de la phase

Il existe des mécanismes capables de détecter des anomalies et d'imposer l'arrêt du cycle. La cellule subit alors le processus de mort programmée (apoptose).

Un ADN endommagé induit la transcription de gènes de l'apoptose qui agissent en cascade: P53 → P21 → inhibition du complexe E-Cdk2 → Pas de transition G1-S



Conclusion


La cellule
nait
Prolifère
meurt
La mort cellulaire est sous le contrôle de gènes
La prolifération cellulaire est sous le contrôle des gènes
CKI (P53, P21, P27)
cyclines Cdk
Nombre de divisions prédéfini

Bonne préparation

&

Bonne réussite